

„Clinical Science Award 2015“ der DGFIT

## Verleihung auf dem Deutschen Krebskongress am 26.02.2016

**Die DGFIT, die dieses Jahr ihr 15-jähriges Jubiläum feiert, unterstützt seit ihrer Gründung im Jahr 2000 Arbeitsgruppen, die sich wissenschaftlich sowohl mit der experimentellen als auch klinischen Immun- und Targeted Therapie beschäftigen.**



Vorstandsmitglieder der DGFIT bei der Übergabe des „Clinical Science Award 2015“ an den Preisträger (v. li.): Prof. Dr. T. Steiner, Dr. M. Lauth, Prof. Dr. A. Hegele.

Auf dem diesjährigen Deutschen Krebskongress verlieh die DGFIT den „Clinical Science Award 2015“ an Dr. Matthias Lauth aus dem Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung (IMT) der Philipps Universität Marburg für seine Arbeit „Targeted inhibition of GLI transcription factors

in tumor therapy“. Dr. Matthias Lauths Forschergruppe befasst sich mit dem Hedgehog-Signalweg, welcher zukünftig interessante therapeutische Ansätze für eine Vielzahl maligner Tumoren darstellen könnte.

Nach einem Vortrag zum Thema „Alte und neue Hoffnung

Immuntherapie“ des 1. Vorsitzenden der DGFIT Prof. Axel Hegele stellte Dr. Lauth seine prämierte Arbeit vor. Die DGFIT wünscht Ihnen viel Spaß beim Lesen.

Mit freundlichen Grüßen  
Prof. Dr. Axel Hegele (1. Vorsitzender)

### Therapeutische Inhibition von Signalwegen: Transkriptionsfaktoren als zukünftige Alternativen zum Rezeptor-Targeting

*Dr. Matthias Lauth, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Philipps Universität Marburg – „Targeted inhibition of GLI transcription factors in tumor therapy“*

Krebserkrankungen sind mit der ungezügelt Aktivierung von zellulären Signalketten, welche durch Wachstumsfaktoren vermittelt werden, assoziiert. Die entsprechenden membranständigen Wachstumsfaktor-Rezeptoren repräsentieren daher geeignete Zielstrukturen für therapeutische Arzneimittel oder Immuntherapie. Ein prominentes Beispiel ist die durch synthetische Wirkstoffe erreichte oder Antikörperbasierte Inhibition von Rezeptor-Tyrosinkinasen (z.B. HER2 beim Mammakarzinom).

In unserer Arbeitsgruppe arbeiten wir am Hedgehog(Hh)-Signalweg, einer in der Embryonalentwicklung des Menschen essentiellen Signalkaskade, welche auch in zahlreichen Tumorentitäten überaktiviert ist (z.B. Tumore in Pankreas, Lunge, Prostata, Brust) [1].

Auch hier gibt es mittlerweile erste klinisch zugelassene Inhibitoren (Vismodegib, Sonidegib), welche das für das Hh-Signalsystem wichtige Membranprotein Smoothed blockieren (Abb. 1). Neuere Studien in Hh-abhängigen Tumorarten wie Medulloblastom oder Basalzellkarzinom haben jedoch ergeben, dass Krebszellen in vielen Fällen Resistenzmechanismen aktivieren, welche sie immun gegenüber diesen hochpotenten Inhibitoren macht. Zu diesen Resistenzmechanismen gehören Mutationen im Smoothed-Gen, die die Bindung des Inhibitors oder die Aktivierung von Komponenten der Signalkaskade, welche unterhalb von Smoothed liegen, verhindern. In beiden Fällen verlieren Krebszellen ihre Sensitivität gegen eine Smoothed-gerichtete Blockadestrategie.

Gleiches gilt für andere Tumorarten, in denen Onkogene direkt Smoothed umgehen und zu einer Hh-Aktivierung führen.

In unseren Arbeiten versuchen wir, Wege aus diesem Dilemma zu finden und Ansätze zur Inhibition von weiter unten gelegenen Komponenten des Signalwegs zu eruiieren.

Der Hh-Signalweg wird durch Hh-Liganden initiiert, welche über PTCH1 und SMO die GLI-Transkriptionsfaktoren aktivieren. Derzeitig klinisch zugelassene Inhibitoren hemmen das SMO-Protein. Alternative Aktivierungsmechanismen in Krebszellen machen das SMO-Protein insensitiv gegenüber diesen Inhibitoren oder umgehen das SMO-Protein ganz. Als zukünftiger Ansatz kann die Blockade der GLI-Faktoren als letzter Schritt der Signalkaskade angesehen werden. In diesem Fall würden auch alternative Aktivierungsmechanismen gehemmt werden.

Da als letzter Schritt der Signalkette die Aktivierung der GLI-Transkriptionsfaktoren (GLI1, GLI2, GLI3 beim Menschen) stattfindet, repräsentieren diese

Proteine theoretisch die idealen Zielstrukturen für einen solchen Ansatz. Insbesondere dem GLI1-Protein wird eine wichtige Rolle in der Onkogenese zugeschrieben. Leider gelten Transkriptionsfaktoren jedoch aufgrund ihrer Struktur allgemein als eher schlecht zugängliche pharmakologische Zielstrukturen. Dennoch konnten wir in früheren „proof-of-principle“ Studien zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, niedermolekulare Inhibitoren gegen diese Proteinfamilie zu identifizieren [2]. Diese Substanzen waren in der Lage, das Tumorwachstum in Zellkultur und im Mausmodell deutlich zu reduzieren. Weiterführende Arbeiten haben uns nun zu einem bisher unbekannten Mechanismus geführt, welcher die GLI1-Aktivität sehr stark kontrolliert: Das GLI-Bindeprotein KDM3A stabilisiert das GLI1-Protein und dieser Mechanismus lässt sich durch einen synthetischen Inhibitor unterbinden. Daraus resultiert ein verstärkter Abbau von GLI1 und eine deutliche Blockade des Hh-Signalwegs in Krebszellen, die insensitive gegenüber Smoothed-Inhibitoren sind [3].

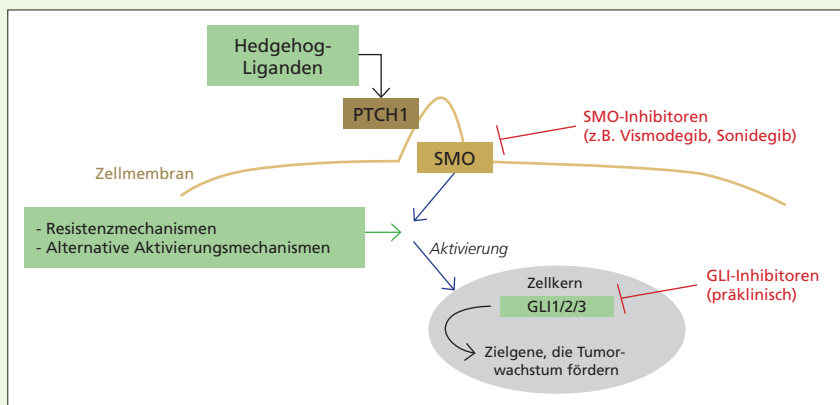


Abb. 1: Vereinfachte schematische Darstellung des Hedgehog(Hh)-Signalwegs und der möglichen pharmakologischen Angriffspunkte.

Zukünftig möchten wir diese Forschungen weiterführen mit dem Ziel, die GLI-Transkriptionsfaktoren für eine selektive pharmakologische Intervention zugänglich zu machen.

1. Briscoe J et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2013; 14:416-29.
2. Lauth M et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:8455-60.
3. Schneider P et al. Nat Commun 2015;6:8023.

**Dr. Matthias Lauth**

Philipps Universität Marburg  
Institut für Molekularbiologie  
und Tumorforschung (IMT)  
Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI)  
Hans-Meerwein-Str. 3  
35043 Marburg

Tel.: 06421 2866 727  
Fax: 06421 2868 923  
E-Mail: lauth@imt.uni-marburg.de

**Auch in diesem Jahr schreibt die DGFIT e.V. den Clinical Science Award aus, um Arbeiten und Arbeitsgruppen rund um das Forschungsgebiet der Immun- und Targeted Therapie zu fördern. Bewerbungen bei der Geschäftsstelle sollten bis 01.08.2016 erfolgen (Näheres hierzu auch unter [www.dgfit.de](http://www.dgfit.de)).**

**Clinical Science Award 2016**

Wissenschaftspreis zur Förderung  
klinischer Immun- und Targeted Therapie

€ 1.000,00

Einreichung wissenschaftlicher Arbeiten in Englisch (max. 3.000 Worte – Title, Authors, Institutions, Abstract, Purpose, Methods, Results, Conclusions) unter Angabe der kompletten Adresse des Erstautors und Presenters (mit E-Mail-Adresse, Telefonnummer) in einfacher Ausfertigung in Papierform und per E-Mail bis zum **1. August 2016** senden an:

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
IMMUN-UND TARGETED THERAPIE E.V.**

Geschäftsstelle  
Dr. Andrea Hübner  
Hoheneckstr. 21  
81243 München  
[andrea\\_huebner@gmx.de](mailto:andrea_huebner@gmx.de)



Gefördert werden Arbeiten, die sich direkt mit der klinischen Immun- und Targeted Therapie befassen, wobei insbesondere onkologische Schwerpunkte berücksichtigt sein sollen. Die Verleihung des Preises findet anlässlich des 68. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (29.09.-01.10.2016) in Leipzig statt, wobei die Arbeit als Vortrag persönlich durch den/die Preisträger vorgestellt werden soll.

Mit Einreichung der jeweiligen Arbeit wird das Copyright an die DGFIT übertragen und gleichzeitig bestätigt, dass alle genannten Autoren den Inhalt kennen und verantworten.

Die Arbeiten werden durch ein unabhängiges Preis-Komitee beurteilt.